



# 機能性ペプチドによる シート形成のための分子設計戦略

著者	中山 徹
発行年	2017
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2016
報告番号	12102甲第8043号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/00148135">http://hdl.handle.net/2241/00148135</a>

氏 名	中山 徹
学 位 の 種 類	博 士 ( 工 学 )
学 位 記 番 号	博 甲 第 8043 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 29 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
審 査 研 究 科	数理解物質科学研究科
学 位 論 文 題 目	

機能性ペプチドによる $\beta$ シート形成のための分子設計戦略

主 査	筑波大学准教授	博士(理学)	山本洋平
副 査	筑波大学教授	工学博士	長崎幸夫
副 査	筑波大学教授	博士(工学)	鈴木博章
副 査	筑波大学教授	博士(理学)	白木賢太郎

論 文 の 要 旨

審査対象論文は、ペプチドの自己組織化を利用した新たな機能性材料の創出に関する内容である。有機材料において機能を発現させるためには、分子そのものの特性に加え、分子の集積構造の制御が重要である。分子の集積構造を精密に制御する手法の一つに、自己組織化によるボトムアッププロセスが挙げられている。人工的に合成された高分子材料においては、自己組織化プロセスによって多様な構造制御が可能になり、高分子特有の自己組織化や機能性に関して記述されている。生体高分子も高分子材料の一つであり、我々の身体を構成するタンパク質は、タンパク質内で特有のコンフォメーションを形成したり、タンパク質同士で集合化したりすることで、我々の体内で酵素として働いたり、エネルギーを生産したりしている。タンパク質の自己組織化による機能の発現メカニズムを解明するために、タンパク質を構成するアミノ酸によって人工的に作られたポリペプチドやオリゴペプチドが研究対象として用いられている。その中で、 $\beta$ シート構造は、分子間での水素結合やファンデルワールス力、静電的な相互作用などによりペプチドが集合化することで形成するため、ナノファイバーやナノリボンなど1次元～2次元的な広がりをもつナノ構造体を形成するビルディングブロックとなり得ることが記載されている。また、ペプチドのアミノ酸側鎖への機能性分子の導入により、バイオメディカル分野におけるドラッグデリバリーシステム(DDS)や再生医療への応用、さらには有機半導体研究に至るまで、ペプチド $\beta$ シートを用いた応用研究は広く展開されている。

第1章では、本研究のイントロダクションとして、ペプチドサイエンスやペプチドの二次構造形成、機能性材料としての応用について概説されている。これまで $\beta$ シート形成のために知られていた荷電ペプチドの

シーケンスモデルを元に、新しいペプチド  $\beta$  シートの設計デザインを行った研究経緯について記されている。第2章ではペプチド合成について概説されている。ペプチドの合成は、液相合成と固相合成の2つに大別できるが、固相合成法において、Boc 基や Fmoc 基と呼ばれる代表的な保護基を有するアミノ酸を順次結合することで目的のシーケンスや長さのペプチドの合成について記述されている。本博士論文では、18 種類のペンタペプチドの合成が行なわれている。保護基の脱保護、アミノ酸の結合、未反応アミノ基のキャッピングを繰り返すことで目的のペンタペプチドが合成されている。第3章では、電荷分離型ペプチドの  $\beta$  シート形成と吸着特性について述べられている。第4章では、 $\pi$  共役系分子による電子ドナーおよびアクセプターの関係にある  $\pi$  共役系分子を荷電側鎖に導入したペプチドの  $\beta$  シート構造の形成について述べられている。第5章では研究の総括が述べられており、機能性を発現するためのペプチド  $\beta$  シート構造形成のための分子設計戦略についてまとめられている。

全体として、電荷分離型ペプチド  $\beta$  シートは、複数のペプチドの組み合わせの中から、条件設定をすることで 18 種類のペプチドシーケンスに絞り、 $\beta$  シート形成能に関して系統的に議論している。また、電荷分離型ペプチド  $\beta$  シートの基板上への吸着特性についても議論している。ドナーアクセプター型ペプチド  $\beta$  シートにおいては、生体分子の自己組織化を利用し、光・電子機能分子を  $\beta$  シートの片面に集積した。混合溶媒におけるプロトン化の影響を議論することで、 $\pi$  共役系分子が  $\beta$  シート構造形成に大きく影響することが示されている。天然アミノ酸に加え、光・電子機能を付与した人工アミノ酸を用いてペプチド二次構造形成に関する分子設計が提案されている。

## 審 査 の 要 旨

### 〔批評〕

一般的に、荷電アミノ酸側鎖を多く含むペプチドは  $\beta$  シート構造を形成しにくいことが知られている。しかしながら、1993 年に報告された荷電アミノ酸側鎖と疎水性アミノ酸側鎖を交互に配列したオリゴペプチドが  $\beta$  シート構造を形成することを利用し、DDS や再生医療への応用に向けた研究が進められている。一方、上面に正電荷、下面に負電荷のように2種類の荷電性側鎖を分離させて集積するようなペプチド  $\beta$  シート構造は実現できないかという疑問がわく。本論文の前半ではその疑問に対して本申請者が詳細な検討を重ねた結果、アミノ酸配列と  $\beta$  シート形成に関する重要な規則を見出した点が高く評価できる。

また、論文の後半では、ペプチド  $\beta$  シートに対して有機半導体となる電子供与性および受容性分子の導入に関する検討が記述されており、有用な分子デザインと自己組織化挙動および光電子機能に関して研究が進められている。その結果、あるシーケンスにおいて、集合化条件のわずかな違いにより大きく集合形態が変化するという現象を見出している。これらの結果は、ペプチドの集合化、および機能化に関して重要な知見を含んでおり、今後のペプチドサイエンスの発展に大きく寄与することが期待できる。

### 〔最終試験結果〕

平成 29 年 2 月 20 日、数理物質科学研究科学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によ

って、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。